Paper

Eingegangen: 4. September 1979

Infusionstherapie 1979;6:362-368

Untersuchungen zur Frage der Dosierung und zur Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung

H.		Förster
R.		Quadbeck
A.		Anschütz

Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt am Main

Schlüsselwörter

Parenterale Ernährung
Fettemulsionen
Fettstoffwechselwirkungen
Nebenwirkungen
Eliminationskapazität für Fett

Zusammenfassung

Bei freiwilligen Versuchspersonen wurden Dauerinfusionen mit Fettemulsionen (Lipofundin®S und Intralipid®) ohne weitere Zusätze sowie von Lipofundin®S mit Glukose und Fruktose sowie Aminosäuren durchgeführt. Für Lipofundin®S konnte ein Fließgleichgewicht bei der Triglyzeridkonzentration selbst bei einer Dosierung von 0,25 g/kg KG h noch erreicht werden. In einer grundumsatzdeckenden Dosierung von 0,1 g/kg KG h wird Lipofundin®S sogar ohne erkennbaren Einfluß auf die Triglyzeridkonzentration vertragen. Bei Intralipid® konnten hingegen während der Infusionen keine Anzeichen für das Vorliegen eines Fließgleichgewichts für Triglyzeride festgestellt werden. Ohne Zusatz von Kohlenhydraten verursachen Fettemulsionen Hyperlipazidämie und eine ausgeprägte Ketose auch bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen. Diese Stoffwechseleffekte können durch die gleichzeitige Verabreichung von Fruktose oder Glukose offenbar vollständig unterdrückt werden. Die Phosphatkonzentration steigt lediglich bei hochdosierter Zufuhr von Lipofundin®S, nicht jedoch von Intralipid® vorübergehend leicht an. Die Leberfunktion wird durch keine der beiden Fettemulsionen wesentlich beeinflusst, wie auch die Nachbeobachtung erwies. Nach den vorliegenden Untersuchungsbefunden wird Intralipid® wesentlich langsamer und möglicherweise auch qualitativ unterschiedlich gegenüber Lipofundin®S aus dem Blut eliminiert. Lipofundin®S wird anscheinend in größerem Umfang über die normalen intravasalen Fettabbaumechanismen umgesetzt. Die geringe Eliminationskapazität für Intralipid® läßt zur Vorsicht bei Verwendung dieser Fettemulsion ohne ausreichende Kontrolle raten. Auch das wesentlich besser metabolisierte Lipofundin®S sollte grundsätzlich nur zusammen mit einem erheblichen Anteil an Kohlenhydraten verabreicht werden, um unerwünschte Stoffwechseleffekte (Lipazidämie, Ketose) bei schwerkranken Patienten auszuschließen.

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. H. Förster, Zentrum der Biologischen Chemie der Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/Main

Summary and Key Words

Using human volunteers the metabolic effects of continuous infusions of fat emulsions (Intralipid® and Lipofundin®S) without and with addition of carbohydrates and amino acids were investigated. A steady state for triglyceride concentration was attained even at an infusion rate of 0.25 gm/kg BW for Lipofundin®S. This fat emulsion was utilized during parenteral administration of 0.1 gm/kg BW almost without an increase in triglyceride concentration. In the case of parenteral administration of Intralipid®, however, we did not find indications for the existence of a steady state for serum triglyceride concentration. Without the addition of carbohydrates the parenteral application of fat emulsions causes hyperlipacidemia and ketosis even in metabolically healthy volunteers. These metabolic effects are suppressed by the

simultaneous administration of fructose or glucose. The concentration of inorganic phosphate is elevated merely during the highly dosed infusions of Lipofundin®S and not by Intralipid®.

Liver functions were not altered even by highly dosed intravenous fat.

According to the results of these investigations in human volunteers Intralipid® is eliminated considerably slower than Lipofundin®S. There should be qualitative differences also.

Lipofundin®S is obviously to a greater extent metabolized by the physiological intravascular fat metabolizing system. The small elimination capacity for Intralipid®, however, demands caution in the uncontrolled application of this fat emulsion to severely ill patients. Even the better metabolized Lipofundin®S should be infused principally with the addition of carbohydrates. By taking these precautions the undesirable metabolic effects of intravenous fat (i.e. lipacidemia and ketosis) are prevented.

Parenteral nutrition – Fat emulsions – Fat metabolic effects – Side effects – Elimination capacity for fat

Einleitung

In der normalen Ernährung ist Fett ein wichtiger und charakteristischer Energieträger [5]. Für die parenterale Ernährung ergibt sich jedoch zunächst die Schwierigkeit, daß das in Wasser völlig unlösliche Fett (das heißt die Triglyzeride) in eine lösliche Form übergeführt werden muß, damit eine intravenöse Zufuhr überhaupt möglich ist. Unter Verwendung von geeigneten Emulgatoren müssen daher Fettemulsionen hergestellt werden, welche zudem möglichst stabil sein sollen, um auch eine ausreichende Lagerfähigkeit zu gewährleisten. Es ist leicht verständlich, daß hierin ein deutlicher Unterschied von infundierbaren Fettemulsionen gegenüber Zuckerlösungen besteht, bei deren Herstellung keinerlei technologische Probleme auftreten. Infolgedessen sind Krankenhausapotheken zwar in der Lage, Zuckerlösungen für

Infusionszwecke

herzustellen. Die verhältnismäßig schwierigen Probleme bei der Herstellung von Fettemulsionen für Infusionszwecke erfordern hingegen einen hohen technologischen Wissensstand. Die Zahl der Hersteller von Fettemulsionen ist daher außerordentlich begrenzt. Auch haben über die chemische Zusammensetzung (z. B. die Wahl des Emulgators) hinaus die Herstellung der Emulsionslösungen und der dabei erreichte physikalische Zustand der Fettpartikel wahrscheinlich einen stärkeren Einfluß auf die Art der Verwertung der künstlichen Fettpartikel im Organismus. Die beiden in der Bundesrepublik Deutschland gebräuchlichen Fettemulsionen Intralipid® (Kabi-Vitrum) und Lipofundin® S (B. Braun Melsungen AG) enthalten zwar das gleiche Fett (nämlich Sojatriglyzeride), sie unterscheiden sich jedoch in der Wahl des Emulgators. Bei Lipofundin® S wurde Sojalezithin als Emulgator verwendet, bei Intralipid® hingegen Eilezithin.

Förster et al.: Dosierung und Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung

363

■—■ Intralipid® S 0,25 g/kg KG · h —○— Lipofundin® S 0,25 g/kg KG · h —* Lipofundin® S 0,1 g/kg KG · h —. Lipofundin® S 0,1 g/kg KG · h + Glukose + Aminosäuren
□ — Lipofundin® S 0,1 g/kg KG · h + Fruktose + Aminosäuren

Abbildung 1. Konzentration von Triglyzeriden bei jeweils 8 Versuchspersonen während Infusion von Fettemulsionen bzw. von Fettemulsionen und Zuckern (0,25 g/kg KG · h) und Aminosäuren (0,05 g/kg KG · h). (00 entspricht Vortag.)

Die grundsätzliche Voraussetzung für die Verwendung von Fett und für dessen Dosierung in der parenteralen Ernährung ist die genaue Kenntnis der Eliminationskapazität im Organismus. Darüber hinaus kann über die Umsatzkapazität auch auf die Art der Verwertung im Organismus rückgeschlossen werden. Die Kenntnis der Stoffwechselwirkungen von Fettemulsionen ist für die Indikationsstellung ebenfalls von größerer Bedeutung. Die bislang fehlenden ausgedehnteren Untersuchungen mit entsprechenden Fragestellungen können aus verständlichen Gründen zunächst lediglich bei freiwilligen Versuchspersonen vorgenommen werden. Erst anschließend wird es möglich sein, weitere Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung an Patienten durchzuführen. In den Untersuchungen wurden die beiden verschiedenen Fettemulsionen Intralipid® und Lipofundin® S verwendet, die sich vorwiegend in der Wahl des Emulgators und wahrscheinlich zusätzlich noch im physikalischen Zustand der Fettpartikel unterscheiden. Untersuchungsgut und Methoden

Die Fettinfusionen wurden an je 8 stoffwechselgesunden männlichen Versuchspersonen (Alter 20 bis 34 Jahre) vorgenommen. Versuchsbeginn war 6 Uhr morgens. Die Probanden wurden dazu angehalten, nach 18 Uhr des vorangehenden Tages keine Nahrung und auch keine energieträgerhaltigen Getränke mehr zu sich zu nehmen. Die Infusionen wurden über eine Verweilkanüle (Viggo®) mittels einer Schlauchpumpe (Infusomat®) kontinuierlich zugeführt. Als Infusionsdauer waren zunächst 12 Stunden für alle Untersuchungen geplant. Da bei der höheren Dosierung (0,25 g/kg KG · h) bei Verwendung von Intralipid® bereits sehr frühzeitig eine sehr stark ausgeprägte sichtbare Lipämie auftrat, wurden diese Infusionen vorsichtshalber nach einer Dauer von 8 Stunden abgebrochen. Anschließend wurde bei diesen 8stündigen Infusionen weitere 4 Stunden nachbeobachtet. Bei den niedrigeren Fettdosierungen (0,1 g/kg KG · h) wurde unter Verwendung von Lipofundin® S die geplante Infusionsdauer von 12 Stunden eingehalten. Aus technischen Gründen mußte leider eine Nachbeobachtung dabei entfallen. Die Blutentnahmen erfolgten über eine Kunststoffkanüle (Braunüle® mit Mandrin) am anderen Arm. Für die Infusionen wurden handelsübliche Lösungen verwendet: Intralipid® 20% (mit Glycerin), Lipofundin® S 20 % mit Glycerin, Aminoplasma® L-10 elektrolytfrei und kohlenhydratfrei sowie 20%ige Lösungen von Glukose und Fruktose.

Glukose wurde mit Hexokinase/Glukose-6-phosphatdehydrogenase bestimmt [12], Fruktose im gekoppelten Test mit Zusatz von Hexosephosphatisomerase. Die Fettsäurekonzentration wurde über eine Komplexbildung mit Kupfer nach Duncombe [2] nachgewiesen. Die Triglyzeridbestimmung (und auch der Nachweis des freien Glyzerins) erfolgte mit der enzymatischen Methode von Eggstein und Kreutz [4]. Insulin wurde mit einer Doppelkörpermethode (Hales und Randle [8]) mit Hilfe eines Testkits von IDW-Sorin erfaßt. Ergebnisse

1. Triglyzeridkonzentration

In der Dosierung von 0,1 g/kg KG · h wird das infundierte Lipofundin® S ohne größere Veränderungen der Triglyzeridkonzentration aus dem Blut eliminiert (Abbildung 1). Eine lipämische Trübung des Serums ist dabei selbstverständlich nicht festzustellen. Diese annähernd den Grundumsatz dekkende Dosierung von 0,1 g/kg · h ist somit sicherlich deutlich unterhalb der maximalen Eliminationskapazität für die verwendete Fettemulsion Lipofundin® S (Abbildung 1). Die gleichzeitige Infusion von verschiedenen Kohlenhydraten gemeinsam mit Aminosäuren hatte keinen wesentlichen Einfluß auf die Triglyzeridkonzentration. Eine Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit von Lipofundin® S auf 0,25 g/kg KG · h führte zu einer frühzeitig erkennbaren Lipämie, die als Zeichen für ein Überschreiten der Eliminationskapazität

gewertet werden könnte. Dennoch ist festzustellen, daß ab 4 Stunden nach Infusionsbeginn die Triglyzeridkonzentration im Serum konstant bleibt. Offenbar ist auch bei dieser Dosierung von Lipofundin® S noch ein Fließgleichgewicht bei deutlich erhöhter Triglyzeridkonzentration vorhanden. Bei Verwendung von Intralipid® in der gleichen Dosierung war allerdings eine noch wesentlich stärker ausgeprägte Hypertriglyzeridämie vorhanden. Bei der Intralipid®-Infusion erfolgt zudem ein konstanter Anstieg der Triglyzeridkonzentration im Serum über den gesamten Zeitraum. Es wird also im Gegensatz zu den Versuchen mit Lipofundin® S kein Fließgleichgewicht erreicht. Der lineare Abfall der Serumtriglyzeridkonzentration nach Infusionsende (das heißt eine Reaktion nullter Ordnung) beweist ferner ebenfalls, daß die gewählte Dosierung die Eliminationskapazität für Intralipid® weit überschritt. Auch hier ist ein deutlicher Unterschied zu Lipofundin® S vorhanden. Inzwischen vorgenommene orientierende Untersuchungen mit Intralipid® in niedriger Dosierung (0,1 g/kg KG · h) führten ebenfalls zu keinem eindeutigen Fließgleichgewicht. Die Meßwerte für die Triglyzeride zeigen, daß die Verwertung von Lipofundin® S beim Menschen offenbar deutlich besser ist als diejenige von Intralipid®. Nach 8 Stunden wurden die hochdosierten Infusionen von Intralipid® abgebrochen, da das

364

Förster et al.: Dosierung und Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung

Aussehen des Serums bei Intralipid®-Infusionen keine andere Entscheidung zuließ. Im Anschluß an die Beendigung der hochdosierten Fettinfusion erfolgte bei den mit Lipofundin® S behandelten Patienten eine rasche Fettklärung, welche spätestens nach 2 bis 4 Stunden abgeschlossen war. Auch 4 Stunden nach Beendigung der Intralipid®-Infusionen war hingegen das Serum der Versuchspersonen noch sehr stark lipämisch getrübt. Dies wird durch die hohen Triglyzeridkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt dokumentiert (Abbildung 1).

2. Fettsäurekonzentration

Ohne die gleichzeitige Verabreichung von Kohlenhydraten erfolgt ein deutlicher Anstieg der Fettsäurekonzentration über die Ausgangswerte – unabhängig davon, welche Emulsion verwendet wurde (Abbildung 2). Interessanterweise steht dieser Anstieg der Fettsäurekonzentration anscheinend doch in einer stärkeren Beziehung zur Fettdosierung. Bei Infusion von 0,1 g/kg KG · h ist die Erhöhung der Fettsäurekonzentration minimal. Die zusätzliche Verabreichung von Kohlenhydraten (verwendet wurden Glukose, Fruktose, Xylit und Sorbit) führt zu einer ausgeprägten Verminderung der Fettsäurekonzentration im Serum als Ausdruck einer Insulinwirkung, ohne jedoch eine Wirkung auf die Triglyzeridkonzentration zu haben. Es sind auch keine Unterschiede zwischen den Effekten der einzelnen Kohlenhydrate (Fruktose oder Glukose) festzustellen. Trotz kohlenhydratbedingt verminderter Fettsäurekonzentration im Serum wird also das zugeführte Fett noch vollständig eliminiert.

3. Ketonkörperkonzentration

Die Konzentration von Azetessigsäure (Abbildung 3) und β -Hydroxybuttersäure (Abbildung 4) ist während der isolierten Fettzufuhr in höherer Dosierung stärker erhöht. Durch die Fettinfusionen wird demnach wahrscheinlich über die gleichzeitige Lipazidämie (möglicherweise auch über eine Triglyzeridwirkung auf die Leber) eine ketogene Wirkung ausgelöst, die durch das in den Lösungen enthaltene freie Glyzerin nicht verhindert werden kann. Diese ketogene Wirkung steht offenbar in engem Zusammenhang mit der Fettsäurekonzentration im Serum. Durch zusätzliche Applikation von Kohlenhydraten wird

sowohl der fettbedingte Anstieg der Fettsäurekonzentration als auch die Ketose vollständig unterdrückt.

4. Blutglukosekonzentration

Die Blutglukosekonzentration ist lediglich bei gleichzeitiger Applikation von Glukose deutlich erhöht (Abbildung 5). Bei den Probanden, die hochdosiert Lipofundin® S oder Lipofundin® S mit Fruktose erhielten, ist am Ende der Infusionsperiode eine leichte Tendenz zur Erhöhung der Glukosekonzentration festzustellen. Dies könnte mit der hohen Fettbelastung zusammenhängen, die über entsprechende Regulationsmechanismen eine Umstellung des Stoffwechsels auf Fettverwertung auslösen kann. Damit würde eine geringer ausgeprägte sekundäre Glukoseverwertungsstörung zu erklären sein, die einem modifizierten Randle-Mechanismus entsprechen könnte. Eine verminderte Kohlenhydratverwertung bei Fettzufuhr wurde im Tierexperiment bereits früher festgestellt [14].

5. Phosphatkonzentration

Trotz der Zufuhr der in den Fettemulsionen enthaltenen Phospholipide war bei den meisten Versuchen keine stärkere Veränderung der Serumphosphatkonzentration festzustellen (Ab-

■—■ Intralipid® S 0,25 g/kg KG-h —○— Lipofundin® S 0,25 g/kg KG-h* —■—■ »

Lipofundin® S 0,1 g/kg KG-h

■—■ Lipofundin® S 0,1 g/kg KG-h + Glukose + Aminosäuren —●— Lipofundin® S 0,1 g/kg KG-h + Fruktose + Aminosäuren

$\frac{3}{8} - \frac{1}{8}$
 $\frac{3}{8} - \frac{3}{8} - \frac{1}{8}$
 $\frac{1}{8} - 0$

60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 min

Abbildung 2. Konzentration von freien Fettsäuren bei jeweils 8 Versuchspersonen während Infusion von Fettemulsionen bzw. von Fettemulsionen und Zuckern (0,25 g/kg KG · h) und Aminosäuren (0,05 g/kg KG · h).

bildung 6). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Kohlenhydraten (insbesondere von Glukose) kam es teilweise sogar zu einer deutlichen Verminderung der Serumphosphatkonzentration.

Lediglich bei den Versuchen mit hochdosiertem Lipofundin® S war initial ein stärkerer Anstieg der Phosphatkonzentration festzustellen. Im weiteren Verlauf erfolgte noch vor Beendigung der Infusionen von Lipofundin® S eine stärkere Abnahme der Phosphatkonzentration. Hier wurden offenbar Regulationsmechanismen in Gang gesetzt.

■, 6. Leberfunktion

Um die mögliche Wirkung der Fettemulsionen auf die Leber vor allen Dingen bei der hohen Dosierung zu prüfen, wurden Bilirubin und Serumenzymaktivitäten zusätzlich am Abend vor der Infusion sowie an den beiden darauffolgenden

I.5-

■—■ Intralipid® S 0,25 g/kg KG-h —○— Lipofundin® S 0,25 g/kg KG-h —■—■ Lipofundin® S 0,1 g/kg KG-h ■—■ Lipofundin® S 0,1 g/kg KG-h

+ Glukose + Aminosäuren

—●— Lipofundin® S 0,1 g/kg KG-h + Fruktose + Aminosäuren

0,3-

1.1-

60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 mm

Abbildung 3. Konzentration von Azetazetat bei jeweils 8 Versuchspersonen während Infusion von Fettemulsionen bzw. von Fettemulsionen und Zuckern (0,25 g/kg KG ■ h) und Aminosäuren (0,05 g/kg KG □ h).

Förster et al.: Dosierung und Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung

365

Glukose + Aminosäuren Fruktose + Aminosäuren

660 720 min

1.2-

1.0-

0.8-

CD

1 0.6 ■

“5

1/80, 1/8-

e 0.2 < 0.1 o-

■-■ Intralipid <® S 0,25 g/kg KG-h o-o Lipofundin® S 0.25g/kg KG-h *- * Lipofundin® S

0.1 g/kg KG-h ■--- Lipofundin® S 0,1 g/kg KG h

+ Glukose + Aminosäuren

•-· Lipofundin® S 0,1 g/kg KG-h + Fruktose + Aminosäuren

I I I ~

0 60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 min

2.0-

1.6-U-1.2-1.0-0.8-1 0.6

iUA

5-0.2-

Intralipid® S 0,25 g/kg KG-h Lipofundin® S 0,25g/kg KG h Lipofundin® S 0,1 g/kg KG h

Lipofundin® S 0.1 g/kg KG-h + Lipofundin® S 0.1 g/kg KG-h +

60 120 180 240 300 360 420 480 540

Abbildung 4. Konzentration von β-Hydroxybutyrat bei jeweils 8 Versuchspersonen während Infusion von Fettemulsionen bzw. von Fettemulsionen und Zuckern (0,25 g/kg KG · h) und Aminosäuren (0,05 g/kg KG · h).

Tagen bestimmt. Wie aus den Tabellen I und II zu entnehmen ist, kam es zu keinen stärkeren Veränderungen, die als Folgen von hepatotoxischen Effekten gedeutet werden könnten.

Diskussion

Voraussetzung für die verantwortungsbewußte Verwendung von Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung ist die Prüfung der »Umsatzkapazität« von parenteral zugeführtem Fett und der Stoffwechseleffekte. Durch Stoßinfusionen und Beobachtung der anschließenden Fettklä rung kann grundsätz lich keine Aussage über die Umsatzkapazität bzw. die Eliminationskapazität gemacht werden, wie die Untersu- chungen mit Glukoseaustauschstoffen gezeigt haben [5]. Es ist auch nicht ausreichend, das Serum 24 Stunden (!) nach Beendigung der Infusion von Fettemulsionen zu betrachten [9, 10]. Diese Forderung ist zwar selbstverständlich, wird aber dennoch häufig nicht genügend beachtet. Sie wurde beim postmortalen Nachweis von schweren Veränderungen (vor-

7-

Intralipid® S 0,25 g/kg KG · h

Lipofundin® S 0,25 g/kg KG · h

Lipofundin® S 0,1 g/kg KG · h

Lipofundin® S 0,1 g/kg KG · h + Glukose + Aminosäuren

Lipofundin® S 0,1 g/kg KG · h + Fruktose + Aminosäuren

660 720 min

60 120 180 240 300 360 420 480 540

Abbildung 5. Konzentration von Glukose bei jeweils 8 Versuchspersonen während Infusion von Fettemulsionen bzw. von Fettemulsionen und Zuckern (0,25 g/kg KG · h) und Aminosäuren (0,05 g/kg KG · h).

Abbildung 6. Konzentration von Phosphat bei jeweils 8 Versuchspersonen während Infusion von Fettemulsionen bzw. von Fettemulsionen und Zuckern (0,25 g/kg KG · h) und Aminosäuren (0,05 g/kg KG · h).

wiegend Fetteinlagerungen im retikuloendothelialen System) nach langdauernder Intralipid®-Infusion erhoben [15]. Bei Anzeichen von starker ausgeprägter Lipämie während der Fettinfusionen ist die »Umsatzkapazität« offenbar bereits überschritten oder zumindest annähernd erreicht, wie die von uns durchgeführten Versuche gezeigt haben. Die einzige Möglichkeit zur Festlegung der Umsatzkapazität (bzw. der Elimination) ist die kontinuierliche Dauerinfusion mit dem Nachweis eines eindeutigen Fließgleichgewichts für Dosierungen unterhalb der maximalen Umsatzkapazität. Bei einer Infusionsgeschwindigkeit im Bereich der Eliminationskapazität kann das Serum trotz der grundumsatzdeckenden Fettinfusionen völlig klar bleiben, die Triglyzeridwerte bleiben dann ebenfalls unverändert. Dieser Zustand mag für das von Hall-berg (1976) verwendete Intralipid® unter Umständen erst bei sehr niedriger Dosierung (unterhalb von 0,05 g/kg KG · h) eintreten. Bei Lipofundin® S wird hingegen die Eliminationskapazität erst bei einer überraschend hohen Dosierung von mehr als 0,25 g/kg KG · h eindeutig überschritten. Da die Eliminationskapazität für Intralipid® hingegen wahrscheinlich deutlich unterhalb von 0,1 g/kg KG · h liegt, lassen die von uns durchgeführten Untersuchungen damit eine völlig unterschiedliche Eliminationskinetik für die beiden scheinbar ähnlich aufgebauten Fettemulsionen erkennen. Ganz allgemein kann unter Verwendung von nicht markiertem Fett nur dessen Elimination aus dem Blut bei intravenöser Applikation festgestellt werden. In diese Meßgröße geht gleichzeitig auch noch die Abgabe von Triglyzeriden aus der Leber mit ein. Es kann ferner keine Aussage über das Schicksal des aus dem Blut verschwundenen (eliminierten) Fetts gemacht werden, eine Differenzierung zwischen Oxidation und Speicherung ist nicht möglich. Die Elimination muß dementsprechend deutlich vom Umsatz unterschieden werden. Dennoch kann die »Eliminationskapazität« als die für die Prüfung der Belastbarkeit des Stoffwechsels durch intravenöse Zufuhr entscheidende Größe betrachtet werden. Die bislang vorliegenden Untersuchungen zur Fettelimination bei Intralipid®-Infusionen von Hallberg [9, 10] sind nicht so leicht zu interpretieren, da durch eine Fraktionierung

366 Förster et al.: Dosierung und Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung
Tabelle I. Einfluß von Fettinfusionen auf die Bilirubinkonzentration und auf die Serumenzymaktivitäten SGOT, SGPT und γ -GT ($x \pm s$).

der Triglyzeride die Ergebnisse sehr unübersichtlich dargestellt sind. Dennoch wurde anscheinend in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen bei kontinuierlicher Infusion ($0,1 \text{ g/kg KG} \cdot \text{h}$?) kein Fließgleichgewicht erhalten [9, 10]. Im Anschluß an Stoßinfusionen von Intralipid® wurde anscheinend ein linearer Abfall der Triglyzeridkonzentration festgestellt, das heißt eine Reaktion nullter Ordnung [9, 10]. Auch diese Ergebnisse stimmen mit dem Verhalten der Triglyzeridkonzentration im Anschluß an die hochdosierte Intra-lipid®-Infusion überein (Abbildung 1). Die Abnahme der Triglyzeridkonzentration nach Lipofundin®-Infusionen scheint hingegen nach den bislang vorliegenden Befunden anderen Gesetzmäßigkeiten zu gehorchen, obwohl die geringe Zahl der Meßwerte nur eine zurückhaltende Wertung erlaubt (Abbildung 1). Die Abbildung 1 zeigt zwar, daß offenbar deutliche Unterschiede in der Elimination zwischen den beiden Fettemulsionen bestehen. Der Umsatz der Triglyzeride von Lipofundin® erfolgt deutlich rascher als derjenige von Intralipid®. Diese unterschiedliche Eliminationskapazität findet allerdings kaum einen Ausdruck in den Sekundärwirkungen Hyperlipazidämie (Abbildung 2) und Ketose (Abbildungen

Förster et al.: Dosierung und Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung Tabelle II. Einfluß von Fettinfusionen auf die Serumenzymaktivitäten AP und LDH.

367

3 und 4). Andererseits sind Unterschiede zwischen den Effekten der beiden verschiedenen Lipofundin®-Dosierungen zu erkennen (Abbildungen 3 und 7). Die Ketose bei Intra-lipid®-Infusion könnte damit sogar auf einer gleichzeitig verhältnismäßig gesteigerten peripheren Lipolyse beruhen, da die intravasale Intralipid®-Elimination offenbar außerordentlich gering ist. Ganz allgemein erfolgt bei Fettinfusionen gleichzeitig auch noch ein Umsatz von endogenem Fett. Hierdurch lassen sich die mit markiertem Fett ermittelten geringen Umsatzzahlen für exogenes Fett von etwa 30 % erklären. Im Gegensatz zu Kohlenhydraten ist immer auch noch ein erheblicher Fett-speicher vorhanden, was zu einer »Verdünnung« von exogenem markiertem Fett führt. Durch die genannten Zahlen wird lediglich belegt, daß die endogene Lipolyse durch Fettzufuhr nicht unterdrückt wird. Auch der Austausch von intravasalen Fettbestandteilen mit Fettbestandteilen der Speicher gehört zu den normalen Stoffwechselvorgängen. Die Elimination von Fett aus dem Blut ist nicht mit dem Umsatz identisch. Dies würde bei Kohlenhydraten erst in überhöhter Dosierung gelten [5]. Da andererseits bei parenteralem Fett eine Ausscheidung etwa über die Nieren nicht möglich ist, bedeutet die Elimination von Fett aus dem Blut dessen endgültige Einbeziehung in die körpereigenen Bestände. Damit steht die gesamte Fettmenge dem Organismus zur Verfügung, nicht nur jene 30 bis 40 %, deren direkter Umsatz nachgewiesen werden kann.

Bei gleichzeitiger Infusion von Kohlenhydraten und Fett erfolgt eine Senkung der Fettsäurekonzentration (Abbildung 2), und gleichzeitig wird der Anstieg der Ketonkörperkonzentration (Abbildungen 3 und 4) unterdrückt, obwohl der an der Triglyzeridkonzentration im Serum zu messende Abbau der exogenen Triglyzeride nicht wesentlich verändert und insbesondere nicht vermindert wird. Die Kohlenhydrate unterdrücken bekanntlich einerseits die periphere Lipolyse, bei fehlender Kohlenhydratzufuhr wird der Energiebedarf des Organismus durch die körpereigenen Fettdepots bestritten [3, 5, 16]. Weitere Untersuchungen müssen klären, ob der erkennbare Anstieg der Fettsäurekonzentration während der kohlenhydratfreien Infusionen von Fettemulsionen auf eine gesteigerte periphere Lipolyse zurückzuführen ist. Für den Effekt der Hemmung des Fettsäureanstiegs sind jedoch offenbar

keine größeren Mengen an Insulin erforderlich. Bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen verhindern offenbar alle Kohlenhydrate die Lipazidämie und die Ketose.

Bei den früher verwendeten Fettemulsionen wurden bei höherer Dosierung zahlreiche Nebenwirkungen festgestellt [15, 16]. Die wichtigste Frage ist und bleibt, ob die eiweiß-freien künstlichen Fettpartikel in der gleichen Art umgesetzt werden wie die endogenen proteinhaltigen Fettpartikel, welche als Lipoproteine bezeichnet werden. Es ist anzunehmen, daß das Ausbleiben der lipämischen Serumtrübung bei exo-gener Fettzufuhr eher für einen »normalen« Umsatz der exogenen Fettpartikel spricht als das Auftreten einer stark ausgeprägten lipämischen Trübung. Es besteht dann die Möglichkeit, daß geeignete exogene Fettpartikel zumindest teilweise in die Lipoproteine inkorporiert werden und daß der Abbau über die Beteiligung der Lipoproteinlipasen entsprechend den »endogenen« Fettpartikeln verläuft. Bei dem offenbar langsamer und mit anderer Kinetik eliminierten Intralipid® ist die Möglichkeit einer gegenüber Lipofundin® S verstärkten Phagozytose im RES zumindest nicht auszuschließen. Es ist verwunderlich, daß scheinbar so geringfügige Unterschiede in der Zusammensetzung der Fettemulsionen (das heißt Eilezithin statt Sojalezithin) und wahrscheinlich auch in der Struktur der Lipidpartikel die metabolischen Wirkungen des parenteralen Fetts offenbar so sehr beeinflussen können.

- ■ Intralipid® S 0,25 g/kg KG·h -o Lipofundin® S 0,25 g/kg KG·h → Lipofundin® S 0,1 g/kg KG·h - Lipofundin® S 0,1 g/kg KG·h + Glukose + Aminosäuren
- Lipofundin® S 0,1 g/kg KG·h + Fruktose + Aminosäuren

60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 min

Abbildung 7. Konzentration von Insulin bei jeweils 8 Versuchspersonen während Infusion von Fettemulsionen bzw. von Fettemulsionen und Zuckern (0,25 g/kg KG ■ h) und Aminosäuren (0,05 g/kg KG·h).

368

Förster et al.: Dosierung und Bedeutung von Fett bei parenteraler Ernährung

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen ist zunächst zu folgern, daß die Eliminationskapazität für parenteral verabreichtes Fett in Abhängigkeit vom verwendeten Präparat nicht unbegrenzt ist. Die Verwertung von Lipofundin® S ist offenbar verhältnismäßig gut, da selbst bei einer Dosierung von 0,25 g/kg KG·h noch ein Fließgleichgewicht bei einer noch tragbaren Triglyzeridkonzentration erreicht wird. Diese Dosierung würde einer Energiezufuhr von etwa 4000 kcal/24 h (17000 kJ/24 h) bei einem 70 kg schweren Mann entsprechen. Bei Intralipid® sind hingegen keinerlei Hinweise auf das Vorliegen eines Fließgleichgewichts erkennbar (Abbildung 1). Am Ende der Infusion sind nach vorsichtiger Hochrechnung mindestens 40%, wahrscheinlich mehr als 60% der verabreichten Triglyzeride noch im Serum und im extra-vasalen Raum vorhanden. Wie für Kohlenhydrate [5] sollten daher auch für Fett eindeutige Dosierungsgrenzen festgesetzt werden, die nur bei sehr guter Laborkontrolle deutlich überschritten werden dürfen [5]. Diese Dosierungsgrenzen liegen unter Einhaltung eines Sicherheitsspielraums nach den von uns durchgeführten Untersuchungen (es wurden inzwischen auch noch orientierende Untersuchungen mit niedriger Intralipid®-Dosierung von 0,1 g/kg KG·h vorgenommen) für Intralipid® um oder sogar noch unter 0,05 g/kg KG·h und für Lipofundin® S bei 0,1–0,15 g/kg KG·h. Es ist nicht möglich, wie bei Kohlenhydraten allgemeine Richtlinien für die Dosierung von Fettemulsionen festzulegen, sondern hierbei muß präparatbezogen vorgegangen werden, um der unterschiedlichen

Zusammensetzung und vor allen Dingen der physikalischen Struktur der Emulsionen Rechnung zu tragen. Mit den angegebenen Dosierungen von Intralipid® ist eine vollständige parenterale Ernährung bei erhöhtem Energiebedarf nicht durchzuführen. Die zusätzliche Verwendung von Kohlenhydraten ist in der Regel aber auch bei Lipofundin®S empfehlenswert. Sie sollte auch aus Gründen der günstigen Stoffwechselbeeinflussung erfolgen [14]. Bei langdauernder parenterale Ernährung sind zusätzlich außerdem auch noch Aminosäuren erforderlich. Von einem Mischen der Fettemulsionen mit elektrolythaltigen wäßrigen Lösungen sollte grundsätzlich abgeraten werden, obwohl mancherorts so verfahren wird. Für den Zusatz von Medikamenten, Vitaminen usw. stehen dann die grundsätzlich im Bypass zugeführten wäßrigen Lösungen (Kohlenhydrate, Elektrolyte und Aminosäuren) zur Verfügung. Die Wahl des Kohlenhydrats (Glukose oder Glukoseaustauschstoffe) bleibt dem verantwortlichen Arzt überlassen [3, 5, 6]. Am besten bewährt hat sich in den eigenen Untersuchungen Fruktose, die auch gemeinsam mit Fett völlig komplikationslos vertragen wurde.

Nach den Ergebnissen von Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen sollte Fett keinesfalls unkontrolliert und in hoher Dosierung verabreicht werden. Die allgemeine Empfehlung, Intralipid® in Dosierungen um 0,1–0,2 g/kg KG · h zu infundieren, muß voraussichtlich bei einer Vielzahl von Patienten zu einer Überschreitung der Umsatzkapazität und zu einer stärker ausgeprägten Hyperlipämie führen. Das Serum der mit Intralipid® infundierten Probanden war nach 8 Stunden Infusion von 0,25 g/kg KG mit einer abrahmenden Fettschicht bedeckt. Es ist sicherlich nicht zu verantworten, derartige Infusionen bei Patienten ohne ständige Kontrolle der Triglyzeridkonzentration durchzuführen. Im Anschluß an die gleichdosierten Lipofundin®-Infusionen blieb das ebenfalls deutlich lipämische Serum verhältnismäßig stabil. Es wäre nach diesen Befunden eigentlich zu erwarten, daß als Folge einer hochdosierten Intralipid®-Infusion häufiger Fettembolien zu beobachten wären, als dies tatsächlich der Fall ist. Die in den USA festgestellten 4 Fälle von Fettembolien bei Kindern nach Intralipid®-Infusionen scheinen vorerst Ausnahmen zu sein [1,7].

Alle Befunde der von uns durchgeführten Untersuchungen erweisen, daß Lipofundin®S wesentlich besser aus dem Blut eliminiert wird als Intralipid®. Wir halten es darüber hinaus für wahrscheinlich, daß neben den quantitativen Unterschieden auch qualitative Unterschiede in der Verwertung der Fettemulsionen vorhanden sind. Es ist durchaus möglich, daß Intralipid® im Gegensatz zu Lipofundin®S nicht über den für endogene Lipoproteine charakteristischen Weg mittels Lipo-proteinlipase abgebaut wird.

Literatur

Barson, A. J.; Chiswick, M. L., and Doing, C. M.: Fat embolism in infancy after intravenous fat infusions. Archs Dis. Childh. 53: 218 (1978).

Duncombe, W. G.: The caloric microdetermination of long chain fatty acids. Biochem. J. 88:7 (1963).

Eckart, J.: Fat and carbohydrates in parenteral nutrition. Med. Mitt. Melsungen 51, suppl. 1: 23 (1977).

Eggstein, M. und Kreutz, F. H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44: 262 (1966).

Förster, H.: Energieträger in der parenteralen Ernährung: Kohlenhydrate, Fett und Alkohol. Internist 19:2 (1978).

Förster, H.: Grundlagen von Ernährung und Diätetik (Govi, Frankfurt 1978).

Freund, U.; Krausz, Y.; Levij, I. S., and Eliakim, M: Iatrogenic lipidosis following prolonged intravenous hyper-alimentation. Am. J. clin. Nutr. 28:1156 (1975).

Hales, C. N. and Randle, P. J.: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Biochem. J. 84:137 (1963).

Hallberg, D.: Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. Acta physiol. scand. 64:306 (1965).

Hallberg, D.: Fettemulsionen für die parenterale Ernährung; in Wretling, Frey, Eyrich und Makowski Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung, p. 55 (Springer, Berlin 1976).

Hallberg, D.: Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. Acta physiol. scand. 64:407 (1965).

Schmidt, F. H: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. Klin. Wschr. 39:1244 (1961).

Solassol, C; Joyeux, H.; Serron, B.; Pujol, H. et Romien, C: Nouvelles techniques de nutrition parenterale à long terme pour suppléance intestinale. Chirurgie 705:15 (1973).

Stein, G. und Bässler, K. H.: Kohlenhydrattoleranz unter Infusion von Fettemulsionen und Ketonkörpern. Z. ges. exp. Med. 747:197(1967).

Thompson, W. S.: The pathology of parenteral nutrition with lipids (Thomas, Springfield 1974).